

**JP11503448**

**Title:**  
**JP11503448**

**Abstract:**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-503448

(43) 公表日 平成11年(1999) 3月26日

(51) IntCl.<sup>8</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/14

U

9/72

9/72

B 0 1 D 9/02

B 0 1 D 9/02

6 0 1 F

6 0 2

6 0 2 F

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平8-530963  
(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 4月12日  
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 10月13日  
(86) 国際出願番号 PCT/SE 96/00479  
(87) 国際公開番号 WO 96/32095  
(87) 国際公開日 平成8年(1996) 10月17日  
(31) 優先権主張番号 9501384-3  
(32) 優先日 1995年4月13日  
(33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 アストラ・アクチエボラーク  
スウェーデン国エス-15185セーデルティ  
エ  
(72) 発明者 ヤクボヴィック, エディブ  
スウェーデン, エス-155 31ナイクヴァ  
ーン, スムルトロンヴェーゲン7番  
(72) 発明者 トロファスト, ヤン  
スウェーデン, エス-226 47ルンド, ヴ  
ァベンクローケン34番  
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸引可能粒子の製造法

(57) 【要約】

吸入化合物を溶媒に溶解し、吸入化合物を含む溶液を小  
滴の形または噴射流として、攪拌下、非臨界条件下で、  
該溶媒と混和可能な抗溶媒に注入することを含む、吸入  
化合物の結晶性粒子を含む吸入用医薬粉末の製造法。

## 【特許請求の範囲】

1. 吸入化合物を溶媒に溶解し、該吸入化合物を含む溶液を小滴の形または噴射流として、攪拌下、非臨界条件下で、該溶媒と混和可能な抗溶媒に注入することを含む、吸入化合物の結晶性粒子を含む吸入用医薬粉末の製造法。

2. 吸入化合物の粒子が  $10\text{ }\mu\text{m}$  またはそれ以下の集団の平均直径を有する、請求項1記載の方法。

3. 吸入化合物の粒子が  $7\text{ }\mu\text{m}$  またはそれ以下の集団の平均直径を有する、請求項1記載の方法。

4. 吸入化合物の粒子が少なくとも  $0.1\text{ }\mu\text{m}$  の集団の平均直径を有する、請求項1記載の方法。

5. 吸入化合物の粒子が少なくとも  $1\text{ }\mu\text{m}$  の集団の平均直径を有する、請求項1記載の方法。

6. 吸入化合物の粒子が  $1 - 6\text{ }\mu\text{m}$  の集団の平均直径を有する、請求項1記載の方法。

7. 少なくとも粉末の  $75\%$  が、 $10\text{ }\mu\text{m}$  またはそれ以下の直径を有する粒子から成る、請求項1記載の方法。

8. 少なくとも粉末の  $90\%$  が、 $10\text{ }\mu\text{m}$  またはそれ以下の直径を有する粒子から成る、請求項1記載の方法。

9. 吸入化合物を含む溶液を、抗溶媒に多孔性フィルターを通して注入する、請求項1 - 8のいずれかに記載の方法。

10. 吸入化合物を含む溶液を、抗溶媒に1個またはそれ以上のノズルを通して注入する、請求項1 - 9のいずれかに記載の方法。

11. 吸入化合物を含む溶液が実質的に飽和または超飽和である、請求項1 - 10のいずれかに記載の方法。

12. 吸入化合物が  $\beta 2$ -アドレノ受容体アゴニスト、抗コリン作動性気管支拡張剤、グルココルチコステロイド、免疫調節剤、抗アレルギー性医薬、去痰剤、粘液溶解剤、抗ヒスタミン剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン合成阻害剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、PLA<sub>2</sub>阻害剤、PKC-阻害剤

PAFアンタゴニストおよび喘息の予防剤、または薬学的に許容されるエステルおよび塩および／または水和物；および薬学的に許容される添加剤からなる群から選択される、請求項1-11のいずれかに記載の方法。

13. 化合物が $\beta$ 2-アドレノ受容体アゴニストおよびグルコルチコステロイドからなる群から選択される、請求項12記載の方法。

14. 吸入化合物が、サルブタモール、サルメテロール、ホルムテロール、ブデソニド、テルブタリン、フルチカゾン、ロフレボニド、および他の薬学的に許容されるエステルおよび塩および／または溶媒和物から成る群から選択される、請求項13記載の方法。

15. 化合物が硫酸サルブタモールである、請求項14記載の方法。

16. 化合物がホルモテロールフマレートジハイドレートである、請求項14記載の方法。

17. 化合物がブデソニドである、請求項14記載の方法。

18. 化合物が硫酸テルブタリンである、請求項14記載の方法。

19. 化合物がバルミチン酸ロフレボニドである、請求項14記載の方法。

20. 請求項がサルメテロールキシナフォエートである、請求項14記載の方法。

21. 吸入化合物が薬学的に許容可能な添加剤である、請求項1-11のいずれかに記載の方法。

22. 吸入化合物が水溶性であり、溶媒が水または他の極性溶媒または極性溶媒の混合物および抗溶媒がより極性の低い溶媒である、請求項1-11のいずれかに記載の方法。

23. 抗溶媒が酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、イソプロパノールもしくは10-20%メタノール、イソプロパノールまたはエタノールと80-90%(w/w)メチルエチルケトンまたはイソプロパノールの混合物からなる群から選択される、請求項22記載の方法。

24. 吸入化合物が実質的に水不溶性であり、溶媒が抗溶媒よりも極性の低い溶媒および抗溶媒が水または多の極性溶媒または極性溶媒の混合物である、請求

項1-11のいずれかに記載の方法。

25. 抗溶媒がメタノール、イソプロパノール、ジメチルスルフォキシド、ジメチルホルムアミド、N,N'-ジメチルアセトアミドおよびフェノールからなる群から選択される、請求項24記載の方法。

26. 吸入化合物を含む溶液を、抗溶媒に、25℃以下の温度で添加する、請求項1-25のいずれかに記載の方法。

27. 吸入化合物を含む溶液を、抗溶媒に、0℃から5℃の間の温度で添加する、請求項26記載の方法。

28. 抗溶媒の攪拌をプロペラ、タービン、バドル、馬蹄形羽根車またはYstral装置での機械的攪拌もしくはフィルターまたはノズルの上または横からの超音波の使用のような種々の方法により達成する、請求項1-27のいずれかに記載の方法。

29. 請求項1-28のいずれかに記載の方法により得られる吸入化合物。

30. 請求項1-28のいずれかに記載の方法により得られる、吸入化合物の結晶性粒子を含む吸入用の医薬粉末。

## 【発明の詳細な説明】

## 吸引可能粒子の製造法

発明の分野

本発明は、吸入化合物の結晶性粒子、特に、集団の平均直径  $10\ \mu\text{m}$  またはそれ以下の粒子を含む、吸入のための医薬的粉末の製造法に関する。

発明の背景

乾燥粉末の吸入は、医薬製剤の投与に有効な方法であると認識され、特に呼吸管の疾病の処置に有用である。しかしながら、この方法の実用性は、患者の呼吸管下部で、適切な用量を利用可能にすることの困難さにより制限されている。一般に、僅かな量の相対的に少ない部分のみが吸入する患者の呼吸管下部に到達する；残りは吸入装置に残っているか、患者の口および喉に付着する。

吸入可能医薬が患者の呼吸管下部に到達する比率を決定する一つの主要な因子は、吸入装置から出される粒子の粒子サイズ分布である。粒子サイズ分布は、次に、吸入器の構成および機能および粉末製剤に依存する。本発明は、粉末製剤の性質に関係する。これは結晶性構造または結晶性性質（例えば、X線結晶写真技術を使用して測定し得るように）、高い純度および安定性、ならびに吸引可能粒子範囲内の粒子サイズの高度の統合性を有しなければならない。

所望の結晶構造および粒子サイズを得るために、吸引可能粒子の粉末製剤は、一般に、溶液からの結晶化、続く微細化を含む工程により得られる。しかしながら、最適結晶構造形および最適純度はこの工程では得られないことがあり、微細化は問題をもたらす。長時間の細粉化は高エネルギー粉末および結晶格子欠陥をもたらす、例えば、低い安定性および／または吸湿性が起こり得る。微細化が得られた粒子の表面にいくらかの無定形性をもたらすため、完全な結晶であると見なされる粒子を得るために、“調整”段階が必要となる。国際特許出願 PCT/SE 91/00186 (WO 92/18110) および PCT/SE 94/00780 (WO 95/05805) は、結晶生産物を得るための物質の調整法を記載している。結晶化後の微細化工程を必要としない、結晶性吸引可能粒子の製造法を提供するのが、本発明の目的である。

欧州特許第437451号は、粉碎する固体を液体担体溶媒に溶解し、注入溶液を形成し、一定量の抗溶媒(固体を沈澱または結晶化するのに十分な超臨界溶液、液化圧縮ガスまたは濃縮蒸気)に注入溶液を加えることを含む、細分割固体結晶性粉末の製造法を記載する。

欧州特許出願、公開第0542314A1号は、超臨界抗溶媒ガスを、溶液の増量および物質の沈澱が操作可能に制御された速度で溶媒中の物質の溶液と接触させることを含む、物質の微粒子の形成法を記載する。針状晶および小球状晶が形成される。

上記のいずれもが吸入用粉末それ自体を記載せず、超臨界媒体を使用するため、圧縮ガスおよび、高価な重装置の使用が必要である。

米国特許第5314506号もまた吸入用粉末に関係するものではないが、有機医薬化合物の噴射流と抗溶媒の噴射流を衝突させ、有機医薬化合物の小結晶を沈澱させることを記載している。加圧ブローカン(blow-can)および高温を用い、得られた結晶は25ミクロン未満までの薄片状ないし3ミクロンより小さい針状もしくは立方体状である。

EP0169618は、非結晶性粒子として、静脈注射のための懸濁液に使用し得るような水不溶性有機化合物の製造法を記載する。方法は、水混和可能有機溶媒中の化合物の溶液を製造し、水性沈澱液を有機溶液に、ほとんどの場合、界面活性剤の存在下で注入することを含む。

本発明の方法は、物質に関係なく、集団の平均直径が10 $\mu$ mより小さい吸入化合物の結晶性粒子を含む吸入用粉末を提供する。従って、本方法は超臨界媒体も微細化および調整の段階も必要としない。

本発明により、結晶性粒子形にする吸入化合物を溶媒に溶解し、該吸入化合物を含む溶液を小滴の形でまたは噴射流として、攪拌下、非臨界条件下で、該溶媒と混和可能な抗溶媒に注入することを含む、吸入化合物の結晶性粒子を含む吸入用医薬粉末の製造法が提供される。

本発明により、本発明の方法で得ることができる医薬粉末および結晶性吸入化合物も提供される。

好ましくは、本発明の吸入化合物の粒子は、少なくとも $0.1\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは少なくとも $1\ \mu\text{m}$ の集団の平均直径を有する。特に経口吸入投与を意図する粉末の時、好ましくは粒子は、 $10\ \mu\text{m}$ またはそれ以下、好ましくは $7\ \mu\text{m}$ またはそれ以下の集団の平均直径を有する。最も好ましくは、粒子は $1-6\ \mu\text{m}$ の集団の平均直径を有する。“集団の平均直径”は、吸入化合物の集団の半分が集団の平均直径より小さい直径を有する粒子からなり、吸入化合物の集団の半分が集団の平均直径より大きい直径を有する粒子からなることを意味する。好ましくは、できるだけ多くの粉末が直径 $10\ \mu\text{m}$ またはそれ以下の粒子から成る；例えば、粉末の少なくとも75%または少なくとも90%が直径 $10\ \mu\text{m}$ またはそれ以下の粒子から成る。

本発明の医薬粉末は、経口または経鼻投与し得る。経鼻投与を意図する場合、吸入化合物の粒子は、上記の好ましい範囲外の集団の平均直径を有し得る。

医薬粉末は、水溶性吸入化合物または水不溶性吸入化合物を含み得る。

吸入化合物を含む溶液を抗溶媒に、例えば、多孔性フィルターまたは1個またはそれ以上のノズルにより、小滴の形でまたは噴射流で注入する。

本発明により、溶媒中の化合物の濃度、溶液の抗溶媒への添加速度および攪拌の速度のような任意のまたは全てのパラメーターを制御することにより、得られる粒子のサイズを、所望の粒子サイズ範囲の粒子を得ることができるよう制御することが可能である。良好な物理化学的安定性を有し、機械的微細化または調整を必要としない粉末製剤が得られる。

本発明により吸引可能粒子形で得ることができる医薬的に有用な化合物は、 $\beta_2$ -アドレノ受容体アゴニスト、例えば、サルブタモール、テルブタリン、リミテロール、フェノテロール、レプロテロール、アドレナリン、ビルブテロール、イソプレナリン、オルシプレナリン、ビトルテロール、サルメテロール、ホルモテロール、クレンブテロール、プロカテロール、プロキサテロール、ピクメテロール、TA-2005 ([8-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-((2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)]-2(1H)-キノロン)、マブテロール；抗コリン作動性気管支拡張剤、例えば、イプラトロピウム



ブロミド；グルココルチコステロイド、例えば、ベタメタゾン、フルチカゾン、ブデソニド、ティブレダン、デキサメタゾン、ベクロメタゾン、フルオシノロン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾンおよびロフレボニド；ペプチドおよびタンパク質、例えば、インシュリン、免疫調節剤、抗アレルギー性医薬、例えば、ナトリウムクロモグリケートおよびナトリウムネドクロミル；去痰剤；粘液溶解剤；抗ヒスタミン剤；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；ロイコトリエン合成阻害剤；ロイコトリエンアンタゴニスト、P L A 2 阻害剤、P K C - 阻害剤、P A F アンタゴニストおよび喘息の予防剤；またはこれらの薬学的に許容されるエステルおよび塩および／または溶媒和物を含む。例えば、サルブタモールおよびテルブタリンは硫酸塩として；フェノテロールは臭化水素酸塩として；サルメテロールはキシナフォエートとして；ホルムテロールはフマル酸二水和物として；クレンブテロールは塩酸塩として；フルチカゾンはプロピオン酸塩として；およびプロキサテロールは一塩酸塩として試用し得る。

好ましくは、医学的に有用な化合物は $\beta$ 2-アドレノ受容体アゴニストおよびグルココルチコステロイドから選択する。

最も好ましくは、医薬的に有用な化合物は、サルブタモール(好ましくは硫酸塩として)、サルメテロール(好ましくはキシナフォエートとして)、ホルムテロール(好ましくはフマル酸二水和物として)、ブデソニド、テルブタリン(好ましくは硫酸塩として)、フルチカゾン(好ましくはプロピオン酸塩として)、ロフレボニド(好ましくはパルミチン酸として)、および他の薬学的に許容されるエステルおよび塩および／または溶媒和物を含む。

薬学的に許容される添加剤、例えば、担体、希釈剤および浸透促進剤もまた本発明により製造し得る。例えば、本発明の方法は、ラクトース、デキストロース、メレチトース、マルトース、マンニトール、トレハロースおよびラフィノースのような炭水化物および、浸透促進剤として有用であり得る脂肪酸塩、胆汁酸、リン脂質およびアルキルグリコシドの製造に使用し得る。薬学的に許容される添加剤は、医薬的に有用な化合物とは別に製造し、粉末と次いで混合するか、または医薬的に有用な化合物および添加剤を含む粉末を、特定の場合、即ち、化合物お

よび添加剤が同様な溶解性を有する時、所望の物質の全てを共に本発明の溶媒に溶解することにより製造し得る。

本発明の方法において、溶媒の選択は、溶解する化合物の溶解性に依存する。好ましくは、実質的に飽和または過飽和の溶液を得る。抗溶媒は、単一相溶媒混合物を形成し、溶解した化合物が接触するとすぐに沈殿しなければならないため、溶媒と混和可能でなければならない。

特定の溶媒および抗溶媒の選択は、沈殿させる化合物の溶解特性を考慮して、当業者が容易になし得る。一般に、水溶性物質は水または抗溶媒よりも極性の高い他の溶媒、またはこのような溶媒の混合物に溶解し得、より極性の低い溶媒(抗溶媒)で沈殿させる。そして、実質的に水不溶性の物質はより極性の低い溶媒に溶解し、水または他の“より極性の高い”溶媒(抗溶媒)で沈殿させ得る。例えば、水に例えば溶解する水溶性物質を、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン(2-ブタノン)、イソプロパノールまたは例えば、10-20%メタノール、イソプロパノールまたはエタノールと80-90%(w/w)メチルエチルケトンまたはイソプロパノールの混合物で沈殿させることができ、一方、水不溶性物質を、例えば、メタノール、イソプロパノールまたは他のアルコール、ジメチルスルフォキシド、ジメチルホルムアミド、N,N'-ジメチルアセトアミドまたはフェノールで溶解し、例えば、水で沈殿させ得る。

沈殿の割合を最大にするために、溶液を、抗溶媒に、できるだけ低い温度で添加することが望ましいが、低温は本発明の方法に必須ではない。好ましくは、溶液を抗溶媒に25℃以下、例えば、0℃付近または0から5℃の間の温度で添加する。

本発明により、溶液は好ましくは抗溶媒に、多孔性グレード1-4のパイレックス・ガラス・フィルターのような10-160ミクロンの孔を有する多孔性フィルターを通して添加する。

添加速度は、例えば、研究室規模で作業する場合、ペリスタルティックポンプのようなポンプを使用して制御し得る。

小滴または微細噴射ならびに沈殿化合物を多孔性フィルターまたはノズルから

効率的にひき離すために、抗溶媒を攪拌下に置くことが必要である。攪拌は、プロペラ、タービン、パドル、馬蹄形羽根車またはYstral装置での機械的攪拌もしくはフィルターまたはノズルの上または横からの超音波の使用のような種々の方法により達成し得る。

沈殿化合物は慣用法で乾燥することができ、例えば、それは噴霧乾燥であってもよく、所望により凝集および／または球状体化し得る。得られた沈殿は完全な結晶であると見なされるため、調整工程は必要ではない。

本発明により得られる粒子のサイズは、当業者に明白なように、方法のパラメーターを調節することにより制御し得る。例えば、溶媒中の化合物の濃度を下げるとは、小さい粒子を導き、添加および／または攪拌速度の調節により、化合物が沈殿する小滴のサイズを変えることができ、その結果粒子サイズを変える。方法の一つの、数個のまたは全部のパラメーターを、特定の粒子サイズ範囲を得るために調節し得る。各場合の最適な方法のパラメーターは、慣用の実験を使用して、当業者が容易に決定し得る。

種々の方法を本発明の吸引可能粒子の結晶性を監視するために使用し得る。当業者に既知のこのような方法は、等温マイクロカロリーメトリー、BETガス吸引、X線粉末脱分面および位相差カロリーメトリー(DSC)を含む。例えば、再結晶中、大量の熱が発生し、熱量計信号を追跡することにより、無定形含量を調べ得る。

以下の実施例は、本発明を説明するが、本発明の範囲を限定するものではない。記載した粒子サイズは、Malvern Master Sizer装置を使用して測定した。

#### 実施例 1

メタノール(300ml)中のブデソニド(15g)の溶液を、0℃で、パイレックス多孔性グレード3のガラスフィルター(孔指数16-40ミクロン)を通して、ウルトラトラックス(ultraturrax)装置で攪拌しながら、水(450ml)に添加した。

集団の平均直径(MMD)2.2ミクロンの粒子を含むスラリーを得た。粒子の90%が5.3  $\mu\text{m}$ 以下の直径を有した。スラリーを、商業的に入手可能な噴霧乾

燥機(Büchi 190)を使用して噴霧乾燥し、粉末X線測定を使用して測定して、無

定形特性を有しない、即ち、結晶性粒子のMMD 2.9ミクロンから成るブデソニド粉末を得た。90%の粒子が5.7  $\mu\text{m}$ 以下の直径を有した。

得られた粒子は、乾燥粉末吸入器で使用するために凝集できる。

#### 実施例2

メタノール(60ml)中のブデソニド(2.35g)の溶液を、40-90ミクロンの多孔性のガラスフィルターを通して、ウルトラトラックス装置(4.5)で攪拌しながら、水/氷(200ml)に、1ml/分の速度で添加した。得られたスラリーは、2.79ミクロンのMMDのブデソニド結晶性粒子を含んだ。粒子の90%が6.0  $\mu\text{m}$ 以下の直径を有した。

#### 実施例3

メタノール(80ml)中のブデソニド(1.5g)の溶液を、多孔性グレード2(40-100ミクロン)のパイレックス・ガラスフィルターを通して、ウルトラトラックス装置(4.5)で攪拌しながら、水/氷(300ml)に、1ml/分の速度で添加した。得られたスラリーは、2.60ミクロンのMMDのブデソニド結晶性粒子を含んだ。粒子の90%が6.0  $\mu\text{m}$ 以下の直径を有した。

#### 実施例4

実施例3の記載を、多孔性グレード4(10-16ミクロン)のパイレックス・ガラス・フィルターを使用して繰り返した。得られたスラリーは、2.49ミクロンのMMDのブデソニド結晶性粒子を含んだ。粒子の90%が6.0  $\mu\text{m}$ 以下の直径を有した。

#### 実施例5

メタノール(90ml)中のブデソニド(3g)の溶液を、多孔性グレード1(100-160ミクロン)のパイレックス・ガラスフィルターを通して、ウルトラトラックス(ultraturrax)装置(4.5)で攪拌しながら、水/氷(300ml)に、1ml/分の速度で添加した。得られたスラリーは、4.76ミクロンのMMDのブデソニド結晶性粒子を含んだ。粒子の90%が9.6  $\mu\text{m}$ 以下の直径を有した。

#### 実施例6

メタノール(50 ml)中のブデソニド(1.2 g)の溶液を、ペリスタルティックポンプにより、ガラスフィルター、バイレックスナンバー3(16-40ミクロン)を通して、Ystral攪拌装置で攪拌しながら、水(200 ml)に、0℃で添加した。添加速度は3 ml/分であり、攪拌速度は1500 r/分であった。得られたスラリーは、4.2ミクロンのMMDのブデソニド結晶性粒子を含んだ。粒子の90%が8.6  $\mu$ m以下の直径を有した。

#### 実施例7

水中のラクトース(2.0 g)の溶液を、ペリスタルティックポンプにより、ガラスフィルター、バイレックスナンバー3を通して、Ystral攪拌装置で攪拌しながら、メチルエチルケトン中の20%エタノール溶液に添加した。添加速度は3 ml/分であり、攪拌速度は1500 r/分であった。得られたスラリーは、5.2ミクロンのMMDのラクトース結晶性粒子を含んだ。粒子の75%が10.0  $\mu$ m以下の直径を有した。

#### 実施例8

水(7 ml)中の硫酸サルブタモール(1 g)の溶液を、ペリスタルティックポンプにより、ガラスフィルター、バイレックスナンバー2を通して、Ystral攪拌装置で攪拌しながら、メチルエチルケトン中の20%エタノール溶液に、室温で添加した。添加速度は3 ml/分であり、攪拌速度は1500 r/分であった。得られたスラリーは、5.2ミクロンのMMDの硫酸サルブタモール結晶性粒子を含んだ。粒子の75%が10.0  $\mu$ m以下の直径を有した。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 96/00479

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC6: A61K 9/14, B01D 9/02, A61K 9/72 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC6: A61K, B01D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0169618 A2 (STERILIZATION TECHNICAL SERVICES, INC.), 29 January 1986 (29.01.86) --	1-30
A	US 5314506 A (MICHAEL MIDLER, JR. ET AL), 24 May 1994 (24.05.94) --	1-30
A	WO 9003782 A2 (THE UPJOHN COMPANY), 19 April 1990 (19.04.90) -- -----	1-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 June 1996		18 -07- 1996
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 665 02 86		Authorized officer ANNELI JÖNSSON Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 96/00479

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A2- 0169618	29/01/86	SE-T3- 0169618	
		AU-B, B- 579166	17/11/88
		AU-A- 4501285	22/01/87
		CA-A- 1282405	02/04/91
		CA-A- 2089075	22/02/92
		EP-A, A, A 0544657	09/06/93
		JP-B- 7002209	18/01/95
		JP-A- 62027032	05/02/87
		PT-A- 80494	22/11/85
		US-A- 4826689	02/05/89
		US-A- 4997454	05/03/91
		WO-A, A- 9203380	05/03/92
US-A- 5314506	24/05/94	CA-A- 2044706	16/12/91
		DE-D, T- 69112917	15/05/96
		EP-A, A, B 0461930	18/12/91
		ES-T- 2078447	16/12/95
		JP-A- 4231960	20/08/92
WO-A2- 9003782	19/04/90	AU-B, B- 624421	11/06/92
		AU-A- 4219889	01/05/90
		DE-T- 68907062	07/10/93
		EP-A, A, B 0437451	24/07/91
		SE-T3- 0437451	
		HU-B- 209603	28/09/94
		JP-T- 4500925	20/02/92
		RU-C- 2026670	20/01/95

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN